EIN FALL VON TUBERÖSER SKLEROSE UND GLEICHZEITIGEN MULTIPLEN NIERENGESCHWÜLSTEN

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE AN DER FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

VON

JOSEPH KIRPICZNIK

APPROB. ARZT AUS BERLIN

TAG DER PROMOTION: 14. JUNI 1910

BERLIN

DRUCK VON GEORG REIMER

1910

EIN

FALL VON TUBERÖSER SKLEROSE UND GLEICHZEITIGEN MULTIPLEN NIERENGESCHWÜLSTEN

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE AN DER FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

VON

JOSEPH KIRPICZNIK

APPROB. ARZT AUS BERLIN

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

TAG DER PROMOTION: 14. JUNI 1910

BERLIN

DRUCK VON GEORG REIMER

1910

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.
Referent: Geh. Rat Prof. Dr. Orth.

Sonder-Abdruck aus Virchows Archiv Bd. 202.
Herausgegeben von Geh. Rat Prof. Dr. J. Orth.
Verlag von Georg Reimer, Berlin.

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533914_0145

Anläßlich der Besprechung der Gliome des Gehirns in seinem Werke über die bösartigen Geschwülste bemerkt Virchow, daß man bei den harten Formen zuweilen Bedenken tragen wird, wo man die Grenze der Geschwulstbildung setzen soll, „da nicht selten partielle Sklerosen vorkommen, welche, mögen sie nun einfach oder mehrfach sein, doch so umschrieben sind, daß man sie sehr wohl als Geschwulstformen ansehen könnte". Er fügt hinzu, daß Robin, welcher mehrere solcher Fälle untersucht hat, für diese Bildungen den Namen Sklerome gebrauche. Von den Gliomen des Ependyms aber sagt Virchow: „gewöhnlich sind es feinkörnige oder warzige Bildungen, am häufigsten an der Oberfläche der Seitenventrikel bei Hydrocephalus chronicus, jedoch auch ohne denselben. Sie bestehen manchmal aus einer dichteren, manchmal knorpelharten, oft gefäßlosen Wucherung des Gewebes, in welcher man anfangs zahlreiche kleine Zellen, später mehr überwiegend faserige Interzellularsubstanz trifft. Einigemal hat man sie verknöchert gefunden. Die bedeutendste Größe, welche sie erreichen, ist gewöhnlich kaum die eines Kirschkerns; das sind schon seltene Formen".

Allem Anschein nach haben zu diesen von Virchow beschriebenen Veränderungen auch solche gehört, die man heute unter die tuberöse Sklerose rechnen würde. Diese Affektion, für die gerade das gleichzeitige Vorkommen von Verhärtungen der Gehirnoberfläche und der Ventrikelinnenfläche charakteristisch ist, wurde zuerst vor nunmehr 30 Jahren als selbständige Erkrankung des Gehirns erkannt und beschrieben. Angesichts ihrer Seltenheit — es sind in diesem Zeitraum einige dreißig Fälle beschrieben worden — und des großen pathologisch-anatomischen sowie klinischen Interesses, das sie beanspruchen darf, erscheint die Mitteilung eines weiteren Falles berechtigt. Dies um so mehr, als unser Fall nicht nur mancherlei Besonderheiten darbietet, sondern vor allem auch betreffs der Nierentumoren eine Komplikation vorliegt, die zwar auch schon von anderen Autoren beschrieben, doch bisher nur wenig gewürdigt worden ist, obgleich sie, wie wir sehen werden, ein bedeutendes Licht auf die Pathogenese der tuberösen Sklerose zu werfen imstande ist.

Ehe wir in die Beschreibung des anatomischen Befundes eintreten, lasse ich die klinischen Daten, soweit sie für uns in Frage kommen, folgen, wobei indessen schon hier bemerkt sei, daß sie nur unvollständig vorlagen.

Der Patient Alfred N., Bureaudiätar a. D., ist 28 Jahre alt. Betreffs der Heredität wird nur gesagt, daß der Vater nach einer Nierenoperation gestorben sei.

Als Soldat zog er sich eine Verletzung des Auges zu, die eine Netzhautablösung zur Folge hatte. Im Anschluß daran sollen Krampfanfälle aufgetreten sein, die den rechten Arm und das rechte Bein befielen. Pat. nimmt deshalb schon seit Jahren 2,0 bis 4,0 Kal. bromat. pro die.

1907 ging er wegen Magen- und Leibschmerzen zum Arzt, der einen rechtsseitigen Nierentumor feststellte.

Am 5. Juli 1909 wird Pat. in die Chirurgische Klinik der Charité aufgenommen. Er gibt an, daß er seit 1907 abgemagert sei und die Beschwerden zugenommen hätten: Schmerzen in der rechten Seite, besonders nach dem Genuß fester Speisen. Druck auf die Blase, häufiges Urinieren. Bei der Untersuchung findet man in der rechten Nierengegend einen bis über die Mittellinie hinausreichenden, kindskopfgroßen, ziemlich harten, etwas (stellenweise) druckempfindlichen Tumor. Die linke Niere ist gut palpabel, sehr gespannt und hart, anscheinend nur sehr wenig vergrößert.

Am 21. Juli wird Pat. operiert. Es wird ihm die rechte Niere, die in einen gut kindskopfgroßen Tumor verwandelt ist, entfernt. Betreffs seiner Beschaffenheit wird nur angegeben, daß er teils hart und knollig, teils zystisch oder erweicht gewesen sei.

Das Allgemeinbefinden nach der Operation wird durch neurasthenische Angstzustände, die Pat. als Krampfanfälle bezeichnet, beeinträchtigt. Die Urinmenge schwankt anfangs zwischen 1200—1700 ccm in 24 Stunden.

Am 28. Juli treten in der Zeit von 8 bis 1 Uhr vormittags etwa 25 Krampfanfälle von je ½ bis 2½ Minute Dauer auf: tonisch-klonische Zuckungen des Rumpfes, der Extremitäten und der Gesichtsmuskulatur. Pupillen weit, sämtliche Reflexe aufgehoben. Die Anfälle — anscheinend urämischer Natur — sind derart, daß wiederholt künstliche Atmung und Herzmassage zur Wiederbelebung gemacht werden muß. Für Urämie sprechen zeitweise Anurie, dauernde Kopfschmerzen, Erhöhung des Blutdrucks.

Die Anfälle wiederholen sich an den folgenden Tagen, wobei allerdings das Bewußtsein und die Reflexe erhalten sind. Unter zunehmenden Symptomen, wie namentlich Anurie und dauernden Kopfschmerzen, tritt am 1. August der Exitus ein.

Am 2. August 1909 sezierte ich die Leiche. Nachstehend das Sektionsprotokoll (S.-Nr. 890/09).

Leiche eines 28jährigen Mannes, in mäßigem Ernährungszustande, mit ziemlich schlaffer Muskulatur und gering entwickeltem Fettpolster. Bei der äußeren Besichtigung nimmt man eine 24 cm lange, in der rechten Lendengegend von rechts hinten oben nach links vorn unten verlaufende Schnittwunde wahr, die in eine große Wundhöhle führt. Die äußere Haut, das subkutane Fettgewebe und die ganze Dicke der Lendenmuskulatur sind bis aufs Peritonäum durchschnitten, dieses selbst durch Naht verschlossen, so daß keine Kommunikation mit der Bauchhöhle besteht.

In der rechten Halsgegend sind multiple kleine, graurötlich gefärbte Hautgeschwülstchen, teilweise gestielt, wahrzunehmen.

Gehirn: An der Dura mater keine Veränderungen. Die Pia mater zeigt sich allenthalben von weißlichen, streifigen Einlagerungen, besonders den größeren Furchen entsprechend, durchsetzt, ist aber überall leicht abziehbar. Basale Gefäße zart. In der Großhirnrinde fallen an einzelnen Stellen etwa bohnengroße, etwas derbere Herde auf, die sich nur für den tastenden Finger, nicht aber für das Auge von der Umgebung unterscheiden. Auf dem Durchschnitt erstreckt sich diese etwas festere Konsistenz nur wenige Millimeter in die Tiefe. Farbe der Rinde blaßbräunlich, die des Markes weiß, die Grenzen zwischen beiden überall scharf. Blutpunkte sind auf der Schnittfläche kaum zu sehen. Die Seitenkammern enthalten nur wenige Tropfen einer klaren, gelblichen Flüssigkeit. An den Wänden finden sich längs der Stria cornea beiderseits übergreifend auf den Nucleus caudatus und Thalamus opticus zum Teil sehr harte, gelbliche, leicht prominierende Einlagerungen von der Größe eines Hirsekorns bis zu der einer Erbse. Hirnstamm, Kleinhirn, Pons, Medulla oblongata, basale Hirnnerven weisen keine Veränderungen auf.

Brust: Pleurahöhlen ohne fremden Inhalt, Lungen frei. Das Herz ist etwas über faustgroß, das Lumen beider Ventrikel etwas erweitert, Muskulatur braunrot, leicht verdickt. Koronararterien ohne Veränderungen. Im Anfangsteil der Aorta zeigen sich einige kleine, weißgelblich gefärbte Einlagerungen. Beide Lungen weisen unter der Pleura, die im übrigen glatt und spiegelnd ist, zahlreiche stecknadelkopf- bis hanfkorngroße rote Flecken auf, die sich nicht entfernen lassen. Beim Durchschneiden beider Lungen ergießt sich bereits ohne irgendwelchen Druck eine überreichliche Menge einer gelblichen, schaumigen Flüssigkeit, die bei Anwendung geringen Druckes noch erheblich zunimmt. Ferner sieht man an beiden Lungen über die ganze Schnittfläche zerstreut, besonders reichlich in den Oberlappen, zahlreiche etwa stecknadelkopfgroße, weiße Knötchen. Die Bronchialdrüsen sind schiefrig, hart und zeigen beiderseits weißlichgelbliche, etwa erbsengroße Einlagerungen.

Halsorgane: Zunge und Tonsillen ohne Veränderungen. Im Anfangsteil des Ösophagus, besonders im rechten Sinus piriformis, findet sich eine eiterähnliche, gelbliche, rahmige Masse. Die Schleimhaut im unteren Drittel des Ösophagus ist gelbgrünlich gefärbt, im oberen Teile weißlichgrau. Trachea und Schilddrüse o. B.

Bauch: Netz sehr fettarm, zart und durchsichtig. Die Milz hat eine Länge von 16 cm, eine Breite von 8 cm und eine Dicke von 3 cm. Auf dem Durchschnitt zeigt sich in der Nähe des oberen Poles eine etwa pflaumengroße, gelbliche, nicht scharf begrenzte, sich weich anfühlende Einlagerung, während eine ebenso große, mehr rötliche in der Nähe des unteren Poles sich findet, von so weicher Konsistenz, daß sie beim Berühren auseinanderfließt. Im übrigen ist die Milzpulpa graurot und ziemlich weich.

Beim Hervorziehen des Colon ascendens wird die eingangs beschriebene, unmittelbar darunter liegende Operationshöhle eröffnet. Dabei zeigt sich, daß die rechte Niere fehlt. Die linke Niere ist erheblich vergrößert und über die ganze Oberfläche hin mit weißgelblichen bis graurötlichen Höckern besetzt, die in der Ausdehnung von Erbsengröße bis zu der eines Taubeneies schwanken. Auf dem Durchschnitt sieht man, daß diese Herde sich in die Tiefe erstrecken und die ganze Niere als knotige Einlagerungen durchsetzen. Die Knoten sind gegeneinander und gegen die umgebene Nierensubstanz ziemlich gut abgegrenzt. Größere zusammenhängende Abschnitte von Nierensubstanz sind nur verhältnismäßig spärlich vorhanden und auch diese noch überall von kleinen, etwa stecknadelkopfgroßen weißlichen Knötchen durchsetzt. Nur an wenigen Stellen läßt sich noch Rinden- und Marksubstanz unterscheiden.

Beide Nebennieren weisen keine Veränderungen auf. Die Leber hat eine Länge von 28 cm, eine Breite von 17 cm und eine Dicke von 7 cm. Ihr Peritonäalüberzug ist mit dem des Zwerchfells zum Teil sehr fest verwachsen. Im übrigen zeigen Leber, Gallenblase, Magendarmkanal und Pankreas keine Besonderheiten. Die Retroperitonäaldrüsen sind erheblich vergrößert, bis zur Größe eines Hühnereies und lassen auf dem Durchschnitt eine weißgelbliche Fleckung, teilweise die ganze Drüse durchsetzend, erkennen.

Beckenorgane: An der hinteren Wand des Rektums dicht unter dem Peritonäum findet sich ein etwas über erbsengroßes, derb anzufühlendes Knötchen von weißlicher Farbe, auch auf dem Durchschnitt. Sonst weisen Rektum, Harnblase, Prostata und Hoden keine Veränderungen auf.

Die anatomische Diagnose lautete demnach: Sarkom der linken Niere, operativer Defekt der rechten Niere. Metastasen in der Milz und in den retroperitonäalen Lymphknoten, zahlreiche miliare Lungenmetastasen. Lungenödem, punktförmige, subpleurale Hämorrhagien. Multiple, zum Teil verkalkte Gliome längs der Stria cornea beiderseits, einzelne herdförmige Sklerosen der Großhirnrinde. Multiple, teilweise gestielte Hautfibrome am Halse. Perihepatitische Verwachsungen. Geringe Arteriosklerose der Aorta.

Einer mikroskopischen Untersuchung wurden zunächst jene Herde in der Großhirnrinde sowie eine Anzahl größerer und kleiner Prominenzen der Seitenkammern nebst makroskopisch anscheinend normalen Stellen unterworfen. Außer den gewöhnlichen Kernfärbe-

methoden (Hämalaun, Lithionkarmin) bedienten wir uns der van Gieson schen Methode, der Weigert schen Gliafärbung und der Bielschowsky schen Achsenzylinderfärbung.

Zur Beschreibung der Veränderungen in der Hirnrinde übergehend wollen wir gleich hervorheben, daß entsprechend dem geringfügigen makroskopischen Befunde — diese Herde wären kaum aufgefallen, wenn nicht die Anwesenheit jener knotigen Hervorragungen an den Wänden der Seitenkammern zur Abtastung der Gehirnoberfläche Veranlassung gegeben hätte — auch die mikroskopisch nachweisbaren Veränderungen unerheblich waren. Wir werden auf die Bedeutung dieser Tatsache später noch zurückkommen. Immerhin konnten wir feststellen, daß die subpiale Gliaschicht, die normalerweise aus einem Netz von feinen, zierlichen Fasern besteht, vermehrt war und die einzelnen Fasern vielfach ein stärkeres Kaliber aufwiesen. Von dieser Schicht sah man hie und da Züge von Gliagewebe nach dem Innern der Rinde ziehen, um sich hier bald zu verlieren. Solche Züge zeigten sich auch an einzelnen Stellen in einiger Entfernung von der Oberfläche und parallel mit dieser, aber noch innerhalb der Rinde, verlaufend. Sie enthielten zahlreiche eingestreute Gliazellen von gewöhnlichem Aussehen: lebhaft gefärbte rundliche Kerne von der Größe der Lymphozyten etwa, nebst spärlichem Protoplasmasaum. Auch eine umschriebene, dichte Anhäufung solcher Gliakerne fand sich an einer Stelle. Das Nervengewebe selbst war fast gar nicht alteriert. Nur vereinzelte Ganglienzellen innerhalb der gliösen Wucherungen boten Schrumpfungserscheinungen dar, wie Mangel an Fortsätzen, Verwaschensein der Zellgrenzen, weiten perizellulären Lymphraum, Fehlen der Kernkörperchen usw. Die Gefäße waren spärlich in den Rindenherden, reichlich dagegen in der angrenzenden Marksubstanz verteilt und hier vielfach prall mit roten Blutkörperchen gefüllt. Veränderungen an ihnen waren nicht wahrzunehmen.

Wiesen diese Herde nur geringe Veränderungen auf, so muß der histologische Befund an den Prominenzen der Seitenventrikel unser volles Interesse beanspruchen. Ich lege der mikroskopischen Beschreibung einen der größeren und äußerst harten Knoten zugrunde, um im Anschluß daran die an anderen, namentlich kleineren Knötchen und sonstigen Stellen der Ventrikelwand beobachteten Abweichungen mitzuteilen. Die größeren Herde mußten zum Teil, da sie sich als kalkhaltig erwiesen, entkalkt werden, um sie auf dem Paraffinmikrotom schneidbar zu machen. Auf einem senkrecht zur Ventrikelwand gelegten Durchschnitt erkennt man, daß der Herd eine nahezu halbkreisförmige Begrenzung nach dem Ventrikelinneren zu darbietet, während er sich etwa ½ cm weit in die graue Substanz erstreckt. Das Ependymepithel fehlt auf der Höhe der Hervorwölbung, was wohl zum Teil auf das Manipulieren mit den Schnitten zurückzuführen ist, zumal die Oberfläche hier vielfach zerklüftet ist. An den Seitenteilen, wo es noch erhalten ist, zeigt es eine mehrfache Lage. Eine breite, vielfach unterbrochene, nach der van Gieson schen Methode einen gelbbräunlichen Farbenton annehmende Schicht von leicht wellig verlaufenden Fasern zieht sich gleichsam als Grenzschicht gegen das umliegende Nervengewebe an der Peripherie des Herdes entlang, um diesen eine Art Einfassung bildend. Wie der positive Ausfall der Weigert schen Neurogliafärbung beweist, handelt es sich um Gliafasern. Von dieser Gliaschicht strahlen nun mehr oder minder dicke Bündel einerseits in die umgebende Nervensubstanz, hauptsächlich aber in das Innere des Herdes aus, um sich hier vielfach zu einem teils eng- teils weitmaschigen Netzwerk zu vereinigen. Das Kaliber der einzelnen Fasern übertrifft zum Teil beträchtlich das der Fasern in der normalen Umgebung, wie sie auch bei der Weigert schen Methode gegenüber letzteren sich als stärker färbbar erweisen.

Neben dieser mächtigen Gliavermehrung fesseln unsere Aufmerksamkeit eigentümliche Zellgebilde, wie sie normalerweise im Zentralnervensystem nicht vorkommen. Es sind dies große, atypische Zellformen, die an Umfang die Vorderhornzellen des Rückenmarkes oft noch übertreffen. Sie weisen ein reichliches homogenes oder feingekörntes Protoplasma auf und bieten die mannigfachste Gestalt dar. In diesen Protoplasmamassen findet sich in der Regel ein entsprechend großer, vielfach exzentrisch gelegener heller Kern mit einem zierlichen, netzförmig angeordneten Chromatingerüst und deutlicher Kernmembran. Ein Kernkörperchen ist meist nicht zu entdecken, es sei denn, daß hie und da das Chromatinnetz an den Knotenpunkten sich so verdickt, daß der Eindruck

eines Nucleolus erweckt wird. Bisweilen scheint der Kern außerhalb des Protoplasmas zu liegen, was wohl durch die Schnittrichtung bedingt ist. Mehrere Zellen enthalten zwei oder mehr regellos verteilte Kerne. Ihre Form ist äußerlich mannigfaltig: teils kugelrund, teils oval, teils halbmond- oder biskuitförmig. Die letzteren erwecken manchmal den Eindruck, als seien sie in direkter Teilung begriffen. Mitotische Kernteilungsfiguren sind nirgends aufzufinden. Viele dieser ganz unregelmäßig gestalteten Zellformen weisen nun Fortsätze auf, die ihnen, abgesehen von der Größe der Zellen, teils das Aussehen von Ganglienzellen, namentlich wenn, wie es hie und da der Fall ist, ein perizellulärer Raum besteht, meist aber das von Neurogliaastrozyten geben, um so mehr als diese Fortsätze, die zuweilen vom größten Teile der Zellperipherie ausgehen, nach wiederholter dichotomischer Teilung direkt in die angrenzenden Gliafasern überzugehen scheinen. Manchmal beginnt die Auffaserung des Protoplasmas bereits dicht in der Nähe des Kernes, so daß dann vom eigentlichen Protoplasma nur noch wenig zu sehen ist. Diese großen atypischen Zellen sind über den ganzen Herd zerstreut und beginnen schon unmittelbar unter dem Ependym. Sie liegen teils einzeln, teils in Gruppen dicht beisammen, wobei sie dann die größeren Maschen des Glianetzes ausfüllen. In solchen Fällen sehen sie Krebsnestern täuschend ähnlich, ein Eindruck, der noch dadurch gesteigert wird, daß beim Schneiden solche Konglomerate von Zellen ausgefallen sind und Lücken entstehen, wie man sie in Krebsgeschwülsten, deren Krebssaft ausgepreßt worden ist, nicht selten findet. Am nächsten diesen großen, atypischen Zellen und durch Übergänge mit ihnen verbunden kommen namentlich in den äußeren Bezirken des Herdes verteilte, nur etwas kleinere Zellen, aber von ausgesprochenem spindeligen Charakter vor. Sie bilden meist lange Züge und passen sich in ihrem Verlaufe den zwischen ihnen hinziehenden Gliafasern an. Oft kann man beobachten, wie ihr Protoplasma an einem oder auch an beiden Polen sich in Fasern auflöst, die anscheinend in das umgebende Gliagewebe übergehen. Jedenfalls lassen solche Bilder gar keinen Zweifel darüber aufkommen, daß die Fasern, die in diesen Zügen verlaufen, in Beziehung zu den Zellen stehen.

Sehen wir uns nun das Verhalten der gewöhnlichen, bei der Besprechung der Rindenherde schon erwähnten Gliazellen bzw. Gliakerne an, so finden wir sie in der Umgebung des Herdes, da, wo jene Gliabündel in sie ausstrahlen, vermehrt. Je mehr wir uns dem eigentlichen Herde nähern, um so unregelmäßiger gestaltet und weniger intensiv gefärbt werden die Kerne. Gleichzeitig nimmt auch ihre Größe und die Menge des normalerweise nur sehr spärlichen Protoplasmas zu. Außer der rundlichen Form des Kernes treten ovale, eckige, biskuitförmige und spindelförmige Kerne auf. Die letzteren leiten dann über zu den eben erwähnten größeren, spindelförmigen Zellen. Somit steht keine Zellform isoliert da, vielmehr bestehen Übergänge zwischen allen diesen Zellarten.

Eine weitere Eigentümlichkeit bilden sodann über den ganzen Herd und zum Teil auch seine Umgebung zerstreute konkrementartige Bildungen, die, wie schon oben erwähnt, aus kalkhaltigem Material bestehen. Daher zeigen sie an Gefrierschnitten bei Färbung mit Hämalaun einen intensiv violetten Farbenton, während sie an Stücken, die zur Anfertigung dünner Schnitte auf dem Paraffinmikrotom entkalkt wurden, bei derselben Färbemethode eine dunkelblauschwarze, bei der van Gieson schen Methode aber eine gelbgrünliche bis bräunlichrote Färbung aufweisen. Was sofort auffällt, ist die erhebliche Verschiedenheit der Größe und Gestalt dieser Bildungen. Von solchen, die die Größe eines roten Blutkörperchens haben, bis zu solchen, die stecknadelkopfgroß und schon mit bloßem Auge erkennbar sind, existieren alle Übergänge. An den kleinsten Gebilden kann man einen hellen Hof und eine dunkle Peripherie wahrnehmen. An etwas größeren sieht man diese dunkle Zone wieder von einer etwas schwächer gefärbten umgeben. So entstehen schließlich größere rundliche, konzentrisch geschichtete Massen, deren äußerste Schicht vielfach dunkelblauschwarz gefärbt erscheint. Oft kann man wahrnehmen, daß dieser dunkle Ring aus aneinandergereihten, intensiv gefärbten Kernen besteht, so daß das Ganze eine gewisse Ähnlichkeit mit Fremdkörperriesenzellen hat. Aber jene konzentrische Schichtung weisen keineswegs alle, ja nicht einmal die meisten dieser Gebilde auf. Besonders gilt dies von den unregelmäßigen, klumpigen Formen mit oft ganz abenteuerlicher Gestaltung. Diese Massen zeigen hingegen vielfach

eine wellige oder höckerige Oberfläche, und bei genauem Hinsehen erkennt man, daß diese Höcker nur die äußere Begrenzung von fast homogenen, rundlichen Kugeln darstellen, aus denen das ganze Gebilde zusammengesetzt erscheint. Nicht unerwähnt lassen will ich, daß ich an einer Stelle eine Y-förmige Bildung sah, deren Schenkel beiderseits mit intensiv dunkelblau gefärbten Kernen besetzt waren. An wieder einer andern Stelle waren solche Kerne zu einem dichten Haufen scheinbar regellos zusammengelagert.

Nervenfasern und Blutgefäße von normalem Aussehen sind in unserem Herde nicht nachzuweisen. Die Umgebung dagegen zeigt nur geringfügige Veränderungen. So konnten wir an einigen Stellen eine besonders reichliche Anhäufung von Blutgefäßen, meist dicht gefüllt mit roten Blutkörperchen, feststellen, sowie hie und da in der näheren Umgebung des Herdes in Atrophie begriffene Ganglienzellen. Im allgemeinen aber fiel gerade das reaktionslose Verhalten der Umgebung auf, so daß der Herd wie etwas Fremdartiges in dieser Umgebung erschien.

Der histologische Befund, wie er soeben mitgeteilt wurde, gilt im wesentlichen auch für die übrigen größeren Prominenzen an der Ventrikelwand, und fassen wir das Resultat noch einmal kurz zusammen, so bestand die Veränderung zunächst in einer erheblichen Gliawucherung, welche gegen das umliegende reaktionslose Gewebe im allgemeinen gut abgegrenzt erschien, ferner in dem Vorkommen von großen atypischen Zellelementen, die meist unbestimmten Charakters, doch zu einem großen Teil eine Ähnlichkeit mit den Neurogliaastrozyten hatten, wenn sie auch viel größer als diese waren, und endlich in eigentümlichen kalkhaltigen, konkrementartigen Bildungen. Gefäße und Nervenfasern waren nicht nachzuweisen.

Ähnlich gestalten sich die Verhältnisse auch in den kleineren Prominenzen, etwa von der Größe eines Hirsekorns. Nur ist bemerkenswert, daß, während die größeren Herde meist dickt unter dem Ependym begannen, diese erst in einiger Entfernung von ihm aufzutreten pflegen. Auch ist die Gliawucherung in ihnen geringer und fehlen durchweg die konkrementartigen Gebilde.

An noch kleineren Herden, die nur eine flache oder gar keine Hervorwölbung nach dem Ventrikelinnern zeigen, besteht nur eine mäßige Gliawucherung meist in der Tiefe, in einiger Entfernung vom Ependym, während jene atypischen Elemente und erst recht die konkrementartigen Massen vollkommen fehlen. Bisweilen sieht man in der Umgebung dieser Herde Blutgefäße, die strotzend gefüllt sind mit gelapptkernigen Leukozyten. Das Epithel über diesen Herden ist teils nicht vorhanden, teils ist es normal, in wieder andern Fällen ist es bedeutend vermehrt und läßt bis zu 10 Lagen erkennen.

Um ein Urteil über die hier vorliegende Affektion zu gewinnen, ist es nötig, einen kurzen Rückblick auf die Literatur zu werfen.

Ausführliche kritische Zusammenfassungen über die tuberöse Sklerose liegen von Pellizzi, Perusini, Geitlin und neuerdings von Vogt und Neurath vor. Der erste, der einen Fall von tuberöser Sklerose, wenn auch nicht unter dieser Bezeichnung, beschrieb, war Hartdegen. Er veröffentlichte im Jahre 1880 seine Beobachtung über „multiple Verhärtungen des Großhirns nebst histologisch gleichartigen Geschwülsten der Seitenventrikel (Glioma gangliocellulare) bei einem Neugeborenen", in der er bereits eine genaue mikroskopische Darstellung gab und auch über das Wesen des Prozesses im ganzen eine richtige Vorstellung hatte. Bei einem Vergleich dieses Falles mit dem unsrigen fällt sofort die Verschiedenheit der Veränderungen in der Großhirnrinde auf. Dort etwa ein Dutzend knorpelharter Knoten von Erbsen- bis Haselnußgröße, auf Durchschnitten zum Teil noch erheblich in die Marksubstanz reichend, so daß die Grenze zwischen dieser und der Rinde verwaschen ist, bei uns nur einzelne auf die obersten Partien der Großhirnrinde beschränkte, etwas derbere Herde. Und mikroskopisch erregen seine Aufmerksamkeit triagonale und polygonale, auffallend große Zellen, die er für ganglienzellenartige Gebilde

hält. Diese Verschiedenheit betreffs der Rindenherde ist auch bei einem Vergleich mit den meisten späteren Autoren zu erkennen.

Fast gleichzeitig mit Hartdegen, aber ohne Kenntnis seiner Arbeit, veröffentlichte dann Bourneville die erste seiner Beobachtungen unter der von ihm stammenden Bezeichnung: tuberöse Sklerose. Er gab von diesem Falle nur eine makroskopische Beschreibung, aber diese ist so charakteristisch, daß sie zur Veranschaulichung der Rindenherde, wie sie bei den meisten Autoren sich darstellen, hier Platz finden möge: „La pie-mère est très mince et s'enlève avec peine sauf au niveau des lésions en foyer, disséminées sur beaucoup de circonvolutions. Ces lésions consistent en îlots arrondis, formant saillie, de volume variable, d'une coloration blanchâtre, opaque, d'une densité bien supérieure aux parties avoisinantes et faisant partie des circonvolutions. Il s'agit en un mot d'une sorte de sclérose hypertrophique de portions plus ou moins grandes des circonvolutions." Hinzufügen wollen wir noch, daß in vielen Fällen die größeren Herde in der Mitte eine Delle aufwiesen. Seitdem ist nun sowohl von Bourneville und seinen Schülern wie auch von zahlreichen andern Autoren eine ganze Reihe von ähnlichen Fällen veröffentlicht worden, die bei aller Verschiedenheit in bezug auf Zahl, Größe und Form der Herde doch alle die Lokalisation auf der Hirnrinde gemeinsam haben, wobei das Stirnhirn eine gewisse Bevorzugung einnimmt. In den meisten dieser Fälle bestanden außerdem Prominenzen in den Seitenventrikeln, und ähnlich wie bei uns wurde hier vielfach eine gewisse Symmetrie festgestellt. Sehr wichtig ist die Tatsache, daß alle Fälle in jugendlichem Alter zur Beobachtung kamen, und stellt unser Fall, soweit ich sehe, den ältesten bisher beschriebenen dar. Daß alle diese unter den mannigfachsten Bezeichnungen veröffentlichten Fälle zusammengehören, wird aber in noch höherem Maße durch die mikroskopischen Veränderungen, soweit sie Gegenstand der Untersuchung waren, dargetan. Weichen auch die Beschreibungen im einzelnen voneinander ab, so läßt sich doch eine kurze, zusammenfassende Übersicht über die histologischen Veränderungen geben. Wir halten uns dabei nur an die Rindenherde, da die Befunde an den Ventrikelprominenzen, die merkwürdigerweise nur wenig untersucht wurden, obgleich sie für die Auffassung sehr wesentlich sind, im ganzen den unsrigen gleichen.

Die auffallendste Veränderung in den Rindenherden ist eine mehr oder weniger mächtige Gliawucherung, die ihrerseits die harte Konsistenz der Herde bedingt. Sie nimmt den ganzen Herd ein, doch pflegt sie am ausgeprägtesten dicht unter der Oberfläche zu sein, da, wo schon normalerweise das subpiale Glianetz sich findet. Von hier strahlt sie, zuweilen in Form von Büscheln, in das Innere des Herdes aus. Eine zweite bevorzugte Stelle ist dann oft die Grenze zwischen Mark und Rinde. Nur in sogenannten exzessiven Herden, wie sie Geitlin nennt, verdichtet sich das Glianetz nach innen zu. Das Verhalten der nervösen Bestandteile steht in Abhängigkeit von der Mächtigkeit der Gliawucherung und von solchen Fällen, wo das nervöse Gewebe verhältnismäßig nur wenig gelitten hat, bis zu solchen mit fast völligem Schwunde desselben finden sich alle Übergänge; eine Tatsache, die, wie wir sehen werden, für die klinischen Symptome ausschlaggebend ist. Vielfach ist auch die Anordnung der Nervenzellenschichten verloren gegangen, und die einzelnen Pyramidenzellen stehen mit ihren Spitzen oft nach allen möglichen Richtungen gekehrt. Erwähnt muß werden, daß die einzelnen Herde in ein und demselben Falle oft eine ganz verschiedene Ausdehnung annehmen, so bei Geitlin, der ausdrücklich hervorhebt, daß in manchen kleineren Herden, die sich nur durch Palpation kenntlich machten, bloß eine geringe Gliawucherung bestand und auch die gleich zu erwähnenden atypischen Zellen fehlten. Diese Herde haben

mit unseren die größte Ähnlichkeit. Was das Verhalten der Gefäße betrifft, so sind sie nur spärlich und ohne erhebliche Veränderungen. Insbesondere besteht keine Intimaverdickung sowie keine Zellinfiltration der Adventitia. An etwa 30% der Fälle werden in diesen Rindenherden große atypische Zellformen beschrieben, die bald einzeln, bald in Gruppen zusammenliegen, welch letztere schon Baumann mit Krebszapfen verglich. Wir erwähnten schon, daß die Herde vielfach sich weit ins Mark erstreckten; auch freistehende Herde in der Marksubstanz, zum Teil ohne daß die Rinde darüber verändert war, sind von Jacobaeus, Stertz. Geitlin, Abrikossoff u. a. beobachtet worden.

Auffallen muß die Verschiedenheit der Bezeichnungen, deren sich die Autoren bei der Veröffentlichung ihrer Fälle bedienten, wie „tuberöse Sklerose" (Bourneville, Berdez, Brückner, Scarpatetti, Jacobaeus, Perusini, Geitlin), „Glioma gangliocellulare" (Hartdegen), „Neuroglioma ganglionare" (Baumann, Ziegler), „kongenitale multiple Herdsklerose" (Pollak), „Istioatipia corticale disseminata" (Pellizzi), „multiple kongenitale Gliomatose" (Stertz) usw. Dies ist nur zu einem kleinen Teile darauf zurückzuführen, daß die Arbeiten Bournevilles vielfach, namentlich den deutschen Forschern, unbekannt geblieben waren, hauptsächlich vielmehr dem Umstande zuzuschreiben, daß über das Wesen des pathologisch-anatomischen Prozesses die verschiedenartigsten Ansichten herrschten und jeder seine Auffassung, so gut es eben ging, in der Bezeichnung, die er der Affektion gab, zum Ausdruck bringen wollte.

Fragen wir uns, was die Ursache dieser verschiedenartigen Auffassungen ist, so sind es vornehmlich jene großen atypischen Zellen, deren Deutung den meisten Schwierigkeiten begegnet ist, und auf die wir daher noch etwas näher eingehen wollen. Wir haben schon hervorgehoben, daß diese Elemente von vielen Autoren sowohl in den Rindenherden wie in den Knötchen der Seitenventrikel gefunden worden sind. Doch ist unverkennbar, daß die Beschreibungen der ersteren und letzteren gewisse Differenzen aufweisen. So wird von den atypischen Zellen der Rindenherde meist angegeben, daß sie in der Mehrzahl wenigstens ein Kernkörperchen haben, ferner nicht selten einen perizellulären Raum darbieten, während ihre Fortsätze mehr denen der Ganglienzellen gleichen, im Gegensatz zu den mehr Neurogliaastrozyten ähnlichen Zellelementen, die sich meist in den Ventrikelprominenzen finden. Eine Reihe von Autoren erklärt bestimmt, daß die Fortsätze dieser letzteren Zellen direkt in das umliegende Gliagewebe übergingen. Wenn man ferner bedenkt, daß in den meisten Fällen nur die Rindenherde genau untersucht wurden, so kann es nicht wundernehmen, wenn die Mehrzahl der Autoren diese Gebilde für Ganglienzellen, wenn auch atypisch entwickelte, ansah, während Philippe sich für ihre Glianatur ausspricht. Perusini, der sich über ihre Natur nicht bestimmt äußern will, neigt doch ebenfalls mehr letzterer Ansicht zu. Einen Schritt weiter geht Jacobaeus, der die Zellen der Rinde für „Riesenganglienzellen", die der Ventrikel für Neurogliaelemente hält. Heute

stehen die meisten Autoren (Stertz, Abrikossoff, Vogt, Ranke) auf dem Standpunkte, daß wir es mit verlagerten und unregelmäßig entwickelten Zellen von gangliösem und gliösem Typus sowie Vorstufen solcher zu tun haben. Diese Ansicht darf angesichts der unten zu erörternden Pathogenese des Prozesses nunmehr als feststehend gelten, wenn wir auch meinen, daß in der Mehrzahl wenigstens die Zellen der Rindenherde mehr nach der ersteren, die der Ventrikelknötchen mehr nach der letzteren Richtung sich entwickelt haben und mannigfache Übergänge bestehen. Auch scheint uns der Einwand Geitlins, der trotz sorgfältiger Untersuchungen an Serienschnitten nicht nachweisen konnte, daß die Fortsätze, die er an den den Neurogliazellen ähnlichen Elementen sah, in das umliegende Fasernetz direkt übergingen und deshalb alle Zellen für ganglienzellenartige Gebilde hält, nicht stichhaltig zu sein. Das Verhalten der Gliazellen zu den Gliafasern ist ja überhaupt noch immer Gegenstand lebhafter Diskussion. Jedenfalls sind die Bilder auch in unserem Falle oft so, daß wir mit Ribbert sagen können: die Fibrillen werden durch die Tätigkeit der Zellen gebildet und bleiben stets mit ihnen in engster Verbindung. Mit Recht weist Ribbert auf die analogen Verhältnisse beim Bindegewebe hin. Daß übrigens in Gliomen zuweilen Zellbilder vorkommen, die eine frappante Ähnlichkeit mit den unsrigen haben, geht aus folgender Schilderung Ribberts hervor: „In andern Gliomen findet man eine wesentlich starke Ausbildung des Protoplasmas. Die Zellen sind überwiegend groß, manchmal Ganglienzellen ähnlich, der Kern oder die Kerne — denn manchmal finden sich zwei und mehr — nehmen nur einen kleinen Teil des Leibes ein. Die Zellen haben entweder eine im ganzen rundliche Gestalt oder sind untereinander verschieden, rundzackig, unregelmäßig, spindelig gewunden und von ungleicher Größe. Einzelne zwei- und mehrkernige könnte man wohl als Riesenzellen bezeichnen. Alle diese Bilder sind so zu deuten, daß die Zellen, die unter normalen Verhältnissen Gliazellen geworden sein würden, unter den abnormen Bedingungen der Neubildung ihre volle Ausbildung nicht erreichten, sondern indifferentere Formen behielten bzw. annahmen.“ Und dann: „Nicht selten ist es, daß in den Gliomen in wechselnder Ausdehnung die Spindelzellenform vorherrscht, daß dann die Zellen parallel zueinander, also im ganzen zugförmig angeordnet erscheinen und die Fibrillen in der gleichen Richtung verlaufen.“ Diese Darstellung könnte fast Wort für Wort auch auf unsere Ventrikelprominenzen angewandt werden, ohne daß wir aber, wie nochmals bemerkt sei, alle Zellen für Gliaelemente ansehen.

Wenden wir uns nunmehr der Frage nach der Pathogenese des Prozesses zu, so stoßen wir namentlich bei den früheren Beobachtern auf sehr verschiedene Auffassungen.

So nimmt Bourneville einen chronischen Entzündungsprozeß, eine Encéphalite tubéreuse, an, wobei der Ausgangspunkt der Entzündung in der Neuroglia liegen soll. Einen chronischen, interstitiellen Entzündungsprozeß nimmt auch Pollák an, der seinen Fall unter die Charcotsche multiple Sklerose gerechnet wissen will, „die in seinem Falle, wohl zum ersten

Male beobachtet, im Fötalleben begonnen habe und vorwiegend die Hirnrinde befallen hätte". Ebenso sieht Scarpatetti in den Rindenherden den Restbefund einer multiplen chronischen Enzephalitis. Fürstner und Stüblinger meinen, daß in früher Jugend oder intrauterin eine Leptomeningitis sich etabliert habe, die den Austritt von zahlreichen Lymphkörperchen in die Gefäßscheiden begünstige, und erklären die massenhaften Gliazellen als aus Leukozyten hervorgegangen.

Diese Ansichten dürfen jetzt als abgetan gelten und sind hauptsächlich auf die entweder ganz unterbliebene oder mangelhafte mikroskopische Untersuchung zurückzuführen. Denn für eine Entzündung fehlt auch jedes Kriterium. Insbesondere stimmen fast alle Autoren darin überein, daß, wie schon erwähnt, keine nennenswerten Veränderungen an den Gefäßen zu konstatieren sind. Nur einige erwähnen eine teilweise hyaline Umwandlung der Gefäßwände, worauf wir noch zurückkommen werden. Auch Fettkörnchenzellen fehlen durchweg. Ebenso spricht das reaktionslose Verhalten der Umgebung sowie die Tatsache, daß mit wenigen Ausnahmen, in denen eben eine Komplikation mit einer Leptomeningitis vorlag, die Pia sich überall, ja vielfach gerade über den Herden leicht abziehen ließ und keine Veränderungen darbot, gegen die Annahme einer Entzündung.

Eine wesentlich richtigere Auffassung hatte schon Hartdegen, wie seine Bezeichnung Glioma gangliocellulare zeigt; er verlegt, da sein Fall ein Neugeborenes betraf, die Entstehung ins Fötalleben und nimmt einen aus Gliafasern und Ganglienzellen bestehenden Tumor an. Einen ähnlichen Namen wählt auch einige Jahre später Baumann, und Ziegler, der dessen Fall referiert sowie eine Abbildung davon in sein Lehrbuch aufgenommen hat, schließt sich ihm an, desgleichen Stroebe, der einige Zeit darauf die Gehirnstücke dieses Falles einer vervollkommneteren Untersuchung unterzog. Betreffs der Frage, ob es Tumoren gibt, in denen eine geschwulstmäßige Neubildung von Ganglienzellen stattfindet, meint Borst, daß sie im Zentralnervensystem nicht mit wünschenswerter Sicherheit festgestellt seien, dagegen durch einige Beobachtungen der neueren Zeit im Bereiche des sympathischen Nervensystems zur Anerkennung gelangt seien. Er hält es aber nicht für unwahrscheinlich, daß in allerdings sehr seltenen Fällen echte gangliöse Neurome des Zentralnervensystems vorkommen und daß sie dann wohl stets von primär mißbildeten Teilen des Zentralorgans ihren Ausgang nehmen. Dagegen ist Ribbert der Ansicht, daß solche Tumoren ausnahmslos von den Elementen des Sympathikus abstammen.

Können wir aber überhaupt unsere Herde Tumoren nennen? Geitlin will diese Bezeichnung nur auf die Ventrikelknoten angewandt wissen auf Grund der Virchowschen Definition, nach der man nur dann von einem Gliom sprechen darf, wenn die nervösen Teile fehlen und die Wucherung der Neuroglia beträchtlich ist. Nun machen aber die Herde sowohl der Rinde wie der Ventrikel zweifellos den Eindruck eines abgeschlossenen Prozesses, jede Spur eines Wachstums fehlt, jede Druckerscheinung auf die Umgebung, jede Andeutung von Mitosen. Auf Grund dieser Tatsachen hält denn auch Abrikossof die Bezeichnung Tumor für verfehlt. Und doch geben diese keinen genügenden Grund dafür ab. Denn wir sehen ja auch vielfach angeborene Angiome, ferner warzenartige Gebilde der Haut, die wir unter die Tumoren rechnen, ohne daß sie irgendwelches Wachstum später zu zeigen brauchen. Auch sind die Veränderungen eben so früh zustande gekommen, daß die Umgebung Zeit hatte, sich ihrer Nachbarschaft anzupassen. Trotzdem möchten auch wir, um Mißverständnissen in der Auffassung

des Prozesses vorzubeugen, die Bezeichnung am liebsten ganz gemieden sehen, zumal das Wesentliche der Affektion, wie auch schon Baumann-Ziegler, Stroebe und Ribbert erkannten, eine Entwicklungsstörung, eine Mißbildung ist. Heute ist diese Anschauung allgemein anerkannt und gründet sich vornehmlich auf den Befund jener bereits mehrfach besprochenen atypischen Zellen. Immer mehr hat sich bei den neueren Autoren (Stertz, Abrikossoff, Vogt, Ranke) die Ansicht Geltung verschafft, daß wir in jenen Gebilden Vorstufen sowohl der Ganglienzellen, also Neuroblasten, als auch der Gliazellen, also Spongioblasten, zu sehen haben, Zellen, die aus einer uns noch unbekannten Ursache die Tätigkeit verloren haben, es nach der einen oder andern Richtung zu ausgebildeten Elementen zu bringen und bei denen dann in der Folge ein Überwiegen der vegetativen Funktionen sich geltend machte und zu einer atypischen Entwicklung dieser Elemente führte.

Zum genaueren Verständnis dieser Vorgänge wollen wir einen kurzen Blick auf die Entwicklungsgeschichte werfen. Bekanntlich nehmen Gehirn sowie Rückenmark ihren Ursprung aus einem an der Rückenfläche des Embryos gelegenen breiten Streifen des äußeren Keimblattes, der sich vor dem übrigen Teile des Keimblattes dadurch auszeichnet, daß seine Zellen zu langen, zylindrischen oder spindelförmigen Gebilden auswachsen. Durch einen Faltungsprozeß bilden sich dann zunächst die Rückenwülste, darauf das Medullarrohr aus. Die Zellen dieses Rohres vermehren sich nun in außerordentlich starker Weise und lassen schon frühzeitig eine Sonderung in zwei verschiedene histologische Gruppen erkennen: einmal in Zellen, die das Stützgerüst bilden — Spongioblasten, und zweitens in solche, die sich in Ganglienzellen und Nervenfasern umwandeln — Neuroblasten. Wir haben uns also vorzustellen, daß um diese Zeit eine Störung, deren Art uns noch gänzlich unbekannt ist, einzelne Zellen oder Zellgruppen dieses Medullarrohres betroffen hat und in ihrer weiteren spezifischen Entwicklung gehemmt hat. Dabei bestehen dann die Möglichkeiten, daß der hemmende Einfluß sich entweder auf schon in der Entwicklung begriffene Spongioblasten oder Neuroblasten geltend gemacht hat, oder aber auf solche Zellen, die den Differenzpunkt (Vogt) noch nicht überschritten haben, d. h. den Punkt, an dem eine Sonderung der noch indifferenten Zellen in Spongioblasten und Neuroblasten eintritt. Angesichts der zahlreichen Zellen, deren Einordnung in diese oder jene Gruppe nicht möglich ist, dürfte die Störung schon vor dem Differenzpunkt eingesetzt haben.

Aus dieser Anschauung ergibt sich ohne weiteres, daß der Beginn der Entwicklungsstörung schon sehr frühzeitig erfolgt sein muß, nämlich in den ersten Wochen. Jedenfalls ist die Ansicht Hartdegens, der als Zeitpunkt ungefähr den 7. Monat setzt, d. h. den Monat, in dem die bleibenden Windungen auftreten, unhaltbar. Er begründet seine Ansicht damit, „es sei wohl nicht anzunehmen, daß die Verhärtungen, wenn sie in einer früheren Periode der Gehirnentwicklung aufgetreten wären, diese nicht gestört haben sollten.“ Wir sehen aber, daß für unseren Prozeß weniger die Schwere der einzelnen Erscheinungen als vielmehr

die Multiplizität der Herde charakteristisch ist, die eine nennenswerte Einwirkung auf die Umgebung nicht ausüben.

Mit Recht hat daher schon Stertz darauf hingewiesen, daß das Zustandekommen der Mißbildung wahrscheinlich schon vor dem Einwachsen der Nervenfasern nach der Rinde anzunehmen sei, und er sieht darin einen Anhaltspunkt für die Lokalisation der Herde, die sich in seinem Falle nur auf die Hirnrinde beschränken. Stertz meint nämlich, daß dies mit dem geschlossenen Hineinwachsen von Nervenfasermassen rindenwärts zusammenhänge, durch welche gleichsam mechanisch jene atypischen Zellgebilde vorwärts gedrängt würden, so daß sie erst dort in größerer Menge liegen bleiben könnten, wo die Nervenfasermasse sich aufzusplittern beginne. Diese Erklärung läßt sich aber auch auf die Lokalisation in den Seitenventrikeln ausdehnen, und gerade das gleichzeitige Vorkommen von Rinden- und Ventrikelherden kann danach keinen Schwierigkeiten mehr begegnen. Anfangs regellos in dem Medullarrohr verteilt, nehmen jene Zellgebilde, durch das Auftreten der Nervenfasern inmitten dieses Rohres gezwungen, einerseits nach der grauen Substanz der Hirnrinde, andrerseits nach den großen Ganglien an der Ventrikelinnenfläche ihren Weg. Daß einzelne Zellkomplexe diesem Vordringen der Nervenfasern aber doch zuweilen großen Widerstand entgegengesetzt haben, beweisen die bereits oben erwähnten, von mehreren Autoren beobachteten freistehenden Herde in der Marksubstanz, so daß die Nervenfasern, wie die Befunde einiger Autoren ebenfalls zeigen, gezwungen waren, sich schon in einiger Entfernung von der Rinde aufzusplittern. Richtiger gesagt, sind es nur die Gebilde in den Rindenherden und den Herden der benachbarten weißen Substanz, die eine (passive) Wanderung angetreten haben, während die der Ventrikelherde einfach am Orte ihrer Entstehung liegen geblieben sind. Altmann nämlich hat zuerst auf die entwicklungsgeschichtliche Tatsache aufmerksam gemacht, daß alle Kernteilungsfiguren immer ganz dicht an der inneren, dem Zentralkanal zugewandten Fläche des Nervenrohres, zuweilen in einer überraschenden Menge, sich finden. Damit wird uns auch klar, warum die Herde an den Wänden der Seitenventrikel eine größere, mehr tumorähnliche Ausdehnung gewonnen haben.

Somit haben wir in jenen atypischen Zellen die primäre Veränderung zu sehen, und die Gliawucherung stellt sich nur als sekundär dar. Für ihre Entstehung kommen drei Möglichkeiten in Betracht. Einmal können einzelne jener Zellen, die doch noch einen gewissen Grad von Differenzierung erreicht haben, direkt Gliafasern bilden. Hierfür sprechen jene anläßlich der Schilderung der Ventrikelprominenzen erwähnten großen spindelförmigen Zellen, die, wie schon dort bemerkt, offenbar an der Bildung der mit ihnen verlaufenden Fasern beteiligt sind. Zweitens dürfte eine Gliawucherung im Anschluß an das Zugrundegehen von atypischen Zellen, die ja vielfach Degenerationserscheinungen aufweisen, eintreten, um die dadurch entstandenen Lücken auszufüllen. Und endlich mögen jene Zellgebilde gewissermaßen als Fremdkörper einen Reiz setzen, der die Umgebung zur Gliawucherung anregt. Die von mehreren Autoren beobachteten dellenartigen Ver-

tiefungen, besonders an größeren Herden, sind höchstwahrscheinlich auf eine starke Gliawucherung zurückzuführen. Jacobaeus bemerkt ausdrücklich, daß an diesen Stellen die größte Gliaentwicklung zu konstatieren sei, und Pollák vergleicht diese Herde sehr richtig mit narbigen Einziehungen. Als tertiär und ganz und gar abhängig von der Gliawucherung dürften danach die Veränderungen an der eigentlichen nervösen Substanz, den Ganglienzellen und Nervenfasern, zu bezeichnen sein.

Wie sollen wir aber die konkrementartigen Bildungen in den Ventrikelherden deuten? Beschrieben sind ähnliche Gebilde auch von Brückner, Scarpatetti, Jacobaeus, Sailer, Pellizzi, Geitlin u. a., von den beiden letzteren auch in den Rindenherden. Nicht in allen Fällen haben sich diese Gebilde als kalkhaltig erwiesen, und die angestellten Reaktionen auf Kolloid, Amyloid, Hyalin sind dann gewöhnlich negativ ausgefallen. Was ihre Form betrifft, so sind teils konzentrische, teils unregelmäßig klumpige Massen beobachtet worden. Über ihre Genese herrschen die verschiedenartigsten Ansichten. Brückner läßt sie durch Anlagerung von Bindegewebsbündeln entstanden sein. Sailer hält sie gar für Derivate des Nervengewebes. Scarpatetti und Pellizzi lassen sie aus Zellen hervorgehen, während Jacobaeus, Geitlin und andere in ihnen umgewandelte Gefäße sehen. Betrachten wir daraufhin die in unserem Falle gefundenen Bildungen, so scheint uns eine einheitliche Entstehungsweise für sie nicht angenommen werden zu dürfen. Daß sie zu einem Teile wenigstens aus Gefäßen hervorgegangen sind, dafür spricht einmal ihre konzentrische Schichtung, ferner jene verästelten Formen, die außer von uns auch von Geitlin beschrieben worden sind. Bestätigt wird diese Ansicht durch die von Jacobaeus mitgeteilte Beobachtung, der bei einigen Bildungen im Lumen endothelartige Kerne fand, ferner eine Hyalinisierung einzelner Gefäßwände, die er als den Anfang des Prozesses ansieht. Jene unregelmäßig klumpigen Bildungen aber mit ihrer höckrigen Oberfläche sind wahrscheinlich aus Zellmassen hervorgegangen, und vielleicht sind es gerade die ja vielfach in Nestern zusammenliegenden atypischen Elemente, die zu dichten Haufen zusammengebacken und verkalkt sind. Einzelne Befunde, wie jene oben erwähnte dichte Anhäufung von unregelmäßigen Kernen, scheinen dafür zu sprechen.

Bisher haben wir zur Grundlage unserer Anschauung, daß eine Entwicklungsstörung vorliegt, allein die morphologischen Veränderungen in den betreffenden Herden gemacht. Zur Rechtfertigung dieser Ansicht lassen sich aber auch die in vielen Fällen von tuberöser Sklerose sonst noch erhobenen Befunde anführen. Wir sehen nämlich, daß die meisten Autoren außer den Veränderungen im Gehirn noch anderweitige beschreiben, die zweifellos in das Gebiet der Mißbildungen gehören. So finden wir im Falle Hartdegens eine Spina bifida angeführt, bei Bourneville et Brissaud ein Persistieren des Ductus Botalli, Kommunikation zwischen den Ventrikeln nebst beträchtlicher Verengerung des Conus pulmonalis, bei Pollák partiellen Balkenmangel, bei Berdez eine Hydro-

myelie sowie einen klinisch festgestellten kongenitalen Herzfehler, bei Scarpatetti eine Umbilikalhernie. Auch Degenerationszeichen mannigfachster Art werden aufgeführt. Ferner weist eine Anzahl der Fälle multiple Rhabdomyome des Herzens auf, von denen besonders Abrikossoff eine ausführliche mikroskopische Darstellung gibt. Auch diese Rhabdomyome sind auf eine fehlerhafte Anlage der embryonalen Elemente zurückzuführen, der Prozeß entwickelt sich, wie Abrikossoff angibt, aus zusammengeschobenen oder abgerissenen embryonalen Muskelzellen-Myoblasten. Interessant ist die Tatsache, daß Cagnato umgekehrt in etwa 50% der Fälle von Herzrhabdomyom tuberöse Sklerose nachweisen konnte. Weiter macht Vogt darauf aufmerksam, daß neuerdings öfter bei tuberöser Sklerose multiple Hauttumoren gefunden werden, die er in allen seinen drei Fällen sah, und zwar meist symmetrisch um Mund und Nase sitzend. Offenbar sind auch die in unserem Falle vorhandenen multiplen Hauttumoren dahin zu rechnen.

Hierher gehören endlich auch die in unserem Falle beobachteten Nierentumoren, deren mikroskopische Beschreibung ich nunmehr folgen lasse. Zur Verfügung stand uns nur die linke Niere, doch darf das Folgende nach dem uns von den Klinikern übermittelten makroskopischen Verhalten auch für die fehlende rechte Niere gelten, deren Tumoren nur eine größere Ausdehnung erreicht hatten.

Als Färbemethode wandten wir neben den üblichen Kernfärbungen die van Gieson-Färbung, die Fettfärbung mit Sudan III sowie die Weigertsche Elastikafärbung an. Wir entnahmen Stücke zur Untersuchung aus einer Anzahl größerer und kleinerer Geschwulstknoten, ferner aus solchen Stellen, die noch normale Nierensubstanz erkennen ließen, werden aber, um Wiederholungen zu vermeiden, den Befund möglichst zusammenfassend darstellen.

Auf Schnitten durch diese Geschwulstknoten erkennt man sofort, daß die Zusammensetzung der Tumoren keine einheitliche ist, daß sie vielmehr nicht nur in den einzelnen Knoten, sondern an verschiedenen Stellen ein und desselben Knoten erheblich schwankt. Schon bei Anwendung der gewöhnlichen Kernfärbungen erkennen wir schwächer und stärker gefärbte Partien. Die ersteren erweisen sich aus meist spindelförmigen Zellen bestehend, die in einer mehr oder weniger dichten, fibrillären Grundsubstanz gelegen sind. Die Form der Zellen, wenn auch im ganzen spindelförmig, variiert doch sehr von ovalen bis zu spitz ausgezogenen Gebilden. Doch fallen bald innerhalb dieser Stellen runde Zellen mit stark gefärbtem Kern und geringem Protoplasma, ähnlich den Lymphozyten, auf. An den am stärksten gefärbten Partien nun stellen diese Zellen das Hauptkontingent dar und werden, wie man an den mit van Gieson gefärbten Schnitten sehen kann, von einem feinen, fibrillären Maschenwerk mit zarten Gefäßen durchzogen, welch letzteren die Rundzellen vielfach reihenförmig anliegen. Dann aber finden sich allenthalben zerstreut Stellen, an denen die Zellen größer sind und ein reichlicheres homogenes oder fein gekörntes, etwas stärker gefärbtes Protoplasma aufweisen. Meist von polygonaler Form, enthalten sie einen unregelmäßig gestalteten, hellen, bläschenförmigen Kern entweder zentral oder exzentrisch gelegen, manchmal auch mehrere solcher. Sie liegen gewöhnlich dicht in Gruppen beisammen und erwecken, auch infolge der Anordnung des Bindegewebes, ganz den Eindruck von Krebsnestern. Zuweilen lassen sie deutlich eine Art Drüsenbildung erkennen, indem sie zu einem Halbmond oder schon fast geschlossenen Ring sich gruppieren. Alle Merkmale sprechen dafür, daß wir es hier mit Epithelzellen zu tun haben.

Inmitten dieser verschiedenartigen Zellmassen zeigt sich nun überall eine Wucherung von Fettgewebe. Einzelne Fettgewebslücken, die bei Sudanfärbung einen leuchtend roten Farbenton

annehmen, finden sich fast in jedem Gesichtsfeld, aber auch größere zusammenhängende Partien von Fettgewebe sind an zahlreichen Stellen nachzuweisen. Sie sind nirgends gegen die umliegenden Zellmassen scharf begrenzt, vielmehr findet zwischen beiden eine innige Durchwaschung statt, derart, daß eine Grenze überhaupt nicht zu ziehen ist. Diese größeren Fettgewebsanhäufungen sitzen mit Vorliebe in der Nähe größerer Gefäße. Die letzteren selbst sind stellenweise so stark vermehrt, daß man von einem Angiom sprechen muß. Die Gefäßwände sind oft bis zum Lumen hin von Geschwulstzellen durchwachsen, anderseits häufig stark verdickt, und zwar, wie die Elastikafärbung zeigt, durch Zunahme der Intima. Hie und da ist das Lumen durch in Organisation begriffene Thrombenmassen fast ganz verschlossen. An einigen besonders größeren Gefäßen fällt aber noch die kolossale Beteiligung der glatten Muskulatur an der Bildung ihrer Wand auf. Diese glatten Muskelzellen bleiben jedoch keineswegs nur auf die Gefäßwände beschränkt, sondern strahlen in mehr oder weniger starken Zügen noch weit in die Umgebung aus. Vielfach sieht man bei der van Gieson schen Färbung rings um die Gefäße gelbliche Schichten mit den typischen stäbchenförmigen Muskelkernen und rote breite Bindegewebsschichten abwechseln. Auch dies Bindegewebe nimmt in erheblichem Maße an dem Aufbau der Tumoren teil, indem es regellos durch die Tumormassen in breiten Zügen von welligem Verlauf zieht. Es bildet somit nicht etwa nur das Stützgerüst für die oben erwähnten Fettmassen. Oft nehmen diese Züge aber eine gerade, bandförmige Gestalt an und sehen dann quergestreiften Muskeln so ähnlich, daß man sie ohne weiteres dafür halten würde, vermißte man nicht an ihnen die Querstreifung. Endlich sei noch erwähnt, daß wir bei der Weigert schen Elastikafärbung zuweilen in der Umgebung größerer Gefäße elastische Fasern nachweisen konnten.

Die Grenze gegen das umliegende Nierengewebe ist im allgemeinen nicht scharf, insbesondere sieht man jene Rundzellen oft weit zwischen die Kanälchen sich erstrecken. Letztere lassen, wenigstens soweit die gewundenen Harnkanälchen in Betracht kommen, meist keine Kernfärbung mehr erkennen, dagegen sind die Glomeruli, auch wo sie rings von Tumormassen umgeben sind, auffallend gut erhalten, nur einzelne zeigen hyaline Umwandlung und Kapselverdickung.

Somit sehen wir an der Zusammensetzung der Tumoren als integrierende Bestandteile Rundzellen, Spindelzellen, Epithelzellen, Bindegewebe, Fettgewebe, glatte, vielleicht auch quergestreifte Muskeln, Gefäße und elastische Fasern beteiligt. Wir müssen daher nach dem mikroskopischen Befunde die Diagnose stellen: Multiple Mischtumoren der Niere.

Was die histologischen Veränderungen in den Metastasen anlangt, so weisen die der Lunge, die makroskopisch ganz den Eindruck einer akuten Miliartuberkulose machten, neben kleineren, teils spindel- teils rundzelligen Elementen jene größeren epithelartigen Zellen mit deutlich gefärbtem, gequollenem Protoplasma und ziemlich großem, bläschenförmigem Kerne, zuweilen auch mehreren solcher, auf. Sie liegen wie in den Primärherden vielfach in Gruppen zusammen, oft in der Nähe größerer Venen. Ähnliche Verhältnisse zeigen auch die Lymphdrüsenmetastasen, während die der Milz zum größten Teile nekrotisch waren und Pigmentanhäufungen, als Reste früherer Blutungen, enthielten.

Nierentumoren sind in etwa 25% aller Fälle von tuberöser Sklerose beobachtet worden. Während ihre makroskopischen Beschreibungen den unserigen im wesentlichen gleichen — auch wird meist das Ergriffensein beider Nieren hervorgehoben —, hat eine mikroskopische Untersuchung gewöhnlich gar nicht oder nur flüchtig stattgefunden.

So finden wir bei Scarpatetti die Angabe, daß nach den Untersuchungen des Herrn Prof. Eppinger die Tumoren aus längsgestreifter Muskulatur und Fettgewebe bestanden. Eine etwas genauere Darstellung gibt Jacobaeus, nach dem an der Zusammensetzung hauptsächlich glatte Muskeln beteiligt sind, die insbesondere in der Nähe von Gefäßen mächtige Lager

bilden. Da er auch eine Vermehrung von Blutgefäßen konstatiert, stellt er die Diagnose: Angiomyosarkom.

Unerfindlich aber ist es, wie einige Autoren diese Nierentumoren der sogenannten Hypernephromgruppe zurechnen wollen. Es fehlt dafür so gut wie jeder Anhaltspunkt. Hier war wohl nur der Wunsch, die Entstehung dieser Geschwülste auf Entwicklungsstörungen zurückzuführen, der Vater des Gedankens. Hingegen fällt sofort die vollkommene Ähnlichkeit unserer Tumoren mit den von zahlreichen Autoren unter den verschiedensten Bezeichnungen, wie Sarkom, Karzinom, Adenosarkom, Rhabdomyom usw., beschriebenen kindlichen Nierentumoren auf. Schon diese vielen Bezeichnungen ließen darauf schließen, daß es sich in all den Fällen um Mischgeschwülste handelte, indem jeder Autor nach denjenigen Gewebsarten, die er gerade in seinen Schnitten vorfand, den Namen wählte. Erst Birch-Hirschfeld stellte die Zusammengehörigkeit aller dieser kindlichen Nierentumoren fest, namentlich auf Grund der regelmäßigen Beobachtung drüsenartigen Gewebes. Doch Wilms war es vorbehalten, in seiner trefflichen Monographie über die Mischgeschwülste der Niere die Genese dieser kindlichen Nierentumoren aufzuklären.

Wilms ging von dem Gedanken aus, ob man nicht für die verschiedenartigen Bestandteile der Tumoren ein Keimgewebe finden könne, aus dem jene sich zwanglos herleiten könnten, und fand dies in den mesodermalen Zellen der Urnierengegend. Bekanntlich sondert sich das Mesoderm frühzeitig in die Seitenplatten und die Ursegmente oder Myotome, die durch Auseinanderweichen zwischen sich die Mittelplatten, die späteren Nephrotome entstehen lassen. Die Myotome liefern die gesamte quergestreifte Muskulatur des Körpers, ferner zu einem großen Teile durch Auswanderung von Zellen das Mesenchymgewebe, aus dem seinerseits die verschiedenen Bindesubstanzgruppen sowie die glatte Muskulatur hervorgeht. Aus den Zellen der Mittelplatte aber differenzieren sich zunächst die Urnieren-, später die Nierenkanälchen heraus.

Da nun auch unsere Nierentumoren Elemente aufweisen, die erstens vom Ursegment, ferner vom Mesenchym, das seinerseits wieder zu einem großen Teile vom Myotom stammt, und endlich von der Mittelplatte oder dem Urnierenblastem ihren Ursprung nehmen, so müssen wir uns Wilms anschließen, wenn er sagt: „Die Nierenmischtumoren leiten sich also aus Zellen her, welche jene Fähigkeit der Ursegment- und Urnierenblastembildung noch in sich vereinigen, und das sind, da diese beiden Formationen sich mit Sicherheit aus dem Mesoderm entwickeln, eben diese Mesodermzellen. Auf zwei Elemente müssen wir zum Verständnis noch die Aufmerksamkeit lenken, erstens auf jene oben geschilderten Rundzellen. Sie sind, wie Wilms nachgewiesen hat, keine Bindegewebselemente, sondern entstehen aus dem indifferenten Keimgewebe, also den Mesodermzellen, und werden dann später, vielfach drüsenartig sich anordnend, epithelartig, sind also als die Vorstufen der Epithelzellen zu betrachten. Daher auch zahlreiche Übergänge zwischen beiden Zellarten. Es ist dies wieder ein Beweis, daß das morphologische Verhalten allein uns nicht immer einen Aufschluß über die Zellnatur zu geben vermag, und Wilms zitiert mit Recht den Hertwigschen Satz: „Das Herausdifferenzieren aus einem Blastem ist also hier wie in den meisten Fällen

aufzufassen als ein Deutlichwerden bereits angelegter Verhältnisse in einer Zellenmasse, welche nur für unsere Unterscheidungsmittel ungesondert erscheint.“ Was zweitens die breiten bandartigen Fasern anbetrifft, so finden wir sie ebenfalls in den Beschreibungen der kindlichen Nierentumoren wieder. Meist von deutlicher Querstreifung, erwähnen einzelne Autoren doch auch solche mit nur teilweiser, andere wieder ohne jede Querstreifung. Sie werden darum meist den quergestreiften Muskeln zugezählt. Auch wir halten es nach ihrem ganzen morphologischen Verhalten für wahrscheinlich, daß jene Gebilde nicht zu voller Ausbildung gelangte quergestreifte Muskeln sind, müssen aber die Frage mit Wilms noch offen lassen.

Aber zwei Unterschiede können wir zwischen den kindlichen Nierentumoren und den bei der tuberösen Sklerose beobachteten feststellen. Das ist einmal das langsamere Wachstum unserer Tumoren. Die kindlichen Nierengeschwülste, die gewöhnlich in den drei ersten Lebensjahren zur Beobachtung kamen, wachsen in kurzer Zeit zu ganz kolossalen Tumoren heran, die oft über Kindskopfgröße erreichen. In unserem Falle hat sich das Wachstum immerhin auf 28 Jahre erstreckt. Ein weiterer interessanter Unterschied besteht in dem makroskopischen Verhalten. Die kindlichen Nierentumoren bilden meist eine einzige zusammenhängende Geschwulst, die passiv das Nierengewebe verdrängt. In den bei der tuberösen Sklerose beobachteten Fällen zeigt sich eine Vielheit von Knoten und Knötchen. Beide Momente sind für unsere Affektion charakteristisch. Wir hoben ja schon hervor, daß die Herde im Gehirn keine Tendenz zum Wachstum mehr zeigten, vielmehr den Eindruck eines abgeschlossenen Prozesses machten. Und ähnlich steht es auch mit den Herzrhabdomyomen. Was aber den andern Unterschied anlangt, so ist die Entwicklungsstörung bei der tuberösen Sklerose gerade durch die Multiplizität der Erscheinungen ausgezeichnet: multiple Rindenherde, multiple Ventrikelknötchen, multiple Herzrhabdomyome, multiple Nierentumoren, multiple Hauttumoren. Und es ist bemerkenswert, daß gerade die drei Organe: Gehirn, Herz und Niere, die bekanntlich auf Störungen in der Ernährung am leichtesten reagieren, am häufigsten befallen sind. Solche Ernährungsstörungen durch Kapillarveränderungen, wie Bonome wollte, anzunehmen, ist aber nicht angängig, da, wie auch schon Abrikossoff hervorhebt, zur Zeit der Entwicklung der in Rede stehenden Affektion von einer kapillären Blutzirkulation noch keine Rede sein kann.

Haben wir somit in der Hirnaffektion eine Störung in der Entwicklung ektodermaler Zellen anzunehmen, so in den Nierentumoren eine solche mesodermaler Zellen. Auch damit ist ein weiterer Anhaltspunkt für die Zeit der Entstehung der tuberösen Sklerose gegeben, die offensichtlich in eine sehr frühe Periode zu verlegen ist. Über die Ätiologie der Mißbildung wissen wir freilich noch gar nichts. Vielleicht aber kann uns die Tatsache, daß die meisten der mit tuberöser Sklerose behafteten Personen eine erbliche Belastung aufweisen, einen kleinen Hinweis geben im Sinne Geitlins, der bemerkt, daß sich die Möglichkeit darbiete, hier das Vorhandensein einer ererbten Schwäche in der Anlage anzunehmen. Auch die Vielheit der Herde kann man dafür anführen.

Gehen wir endlich kurz auf die klinischen Symptome der tuberösen Sklerose ein, so besteht in den meisten Fällen auf der einen Seite eine Verkümmerung der Intelligenz, variierend zwischen Imbezillität und vollständiger Idiotie, auf der andern Seite und meist damit verbunden mehr oder weniger ausgesprochene epileptische Krämpfe. Sie sind nicht immer von der Art der genuinen Epilepsie, oft sind nur einzelne Körperteile befallen und nähern sich die Anfälle mehr der Jacksonschen Epilepsie. Daneben kommen hin und wieder auch Lähmungen und Paresen vor. Es muß hervorgehoben werden, daß alle diese Symptome in den meisten Fällen sich allmählich einstellen und einen progredienten Charakter tragen, eine Tatsache, die uns durch die in den Rindenherden vor sich gehende allmähliche Zerstörung der Nervensubstanz durch die Gliawucherung verständlich wird. Im allgemeinen kann man sagen, daß die Symptome der Ausdehnung, Schwere und Lokalisation der Rindenherde entsprechen. In unserem Falle bestand denn auch entsprechend den geringfügigen Veränderungen in der Hirnrinde keine Intelligenzstörung, die irgendwie erheblich wäre. Welcher Art die bei unserem Kranken beobachteten Krampfanfälle waren, abgesehen von den zuletzt aufgetretenen, die zweifellos urämisch waren, ließ sich nicht mit Sicherheit feststellen, doch gab Pat. auf der Klinik an, Epileptiker zu sein. Wir sehen schon aus diesen Tatsachen, daß für die tuberöse Sklerose diese oder jene Symptome von seiten des Zentralnervensystems als pathognomonisch nicht gelten können. Immerhin ist aber gerade die Kombination von Idiotie und Epilepsie so häufig, daß es zweimal (Pollák und Pellizzi) gelungen ist, die richtige Diagnose tuberöse Sklerose intra vitam zu stellen. Der pathologische Anatom aber, dem die Affektion bisher ziemlich unbekannt war, wird ihr vielleicht öfter begegnen, wenn er eine Gehirnsektion auch in allen den Fällen vornimmt, in denen nicht nur Symptome von seiten des Gehirns, sondern auch Affektionen vorliegen, die auf eine Entwicklungsstörung zurückzuführen sind.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer Herrn Geheimrat Prof. Dr. Orth für die Überweisung der Arbeit meinen Dank auszusprechen. Herrn Professor Dr. Beitzke fühle ich mich für sein freundliches Interesse an meiner Arbeit zu verbindlichsten Dank verpflichtet.

Literatur.

Abrikossoff, Ein Fall von multiplem Rhabdomyom des Herzens und gleichzeitiger herdförmiger kongenitaler Sklerose des Gehirns. Zieglers Beitr. Bd. 45. — Altmann, zitiert nach Hertwig, Lehrb. d. Entwicklungsgesch. — Baumann, Beitrag zur Kenntnis der Gliome und Neurogliome. Tübingen 1887. Ref. in Zieglers Beitr. Bd. 2 von Ziegler. — Berdez, De la Sclérose tubéreuse du cerveau. Zieglers Beitr. Bd. 17. — Birch-Hirschfeld, Arbeiten aus dem Path. Inst. Leipzig. Zieglers Beitr. 1898. — Bonome, zitiert nach Abrikossoff. — Borst, Die Lehre von den Geschwülsten. 1902. — Bourneville, Contribution à l'étude de l'idiotie. Archives de Neurol. t. I, 1880/81. — Bourneville et Brissaud siehe ebenda. — Bourneville et Philippe, Idiotie symptomatique de sclérose tubéreuse ou hypertrophique. Le Progrès Médical t. X, no. 41. — Brückner, Über multiple tuberöse Sklerose der Hirnrinde. Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh. Bd. XII, H. 3. — Cagnato, zitiert nach Vogt. — Fürstner und Stühlinger, Über Gliose und Höhlenbildung in der Hirnrinde. Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh. 1886. — Geitlin, Zur Kenntnis der tuberösen Sklerose des Gehirns. Arbeiten a. d. Path. Inst. d. Univ. Helsingfors, 1905. — Hartdegen, Ein Fall von multipler Verhärtung des Gehirns nebst histologisch gleichartigen Geschwülsten der Seitenventrikel (Glioma gangliocellulare) bei einem Neugeborenen. Arch. f. Psych. Bd. XI. — Hertwig, Lehrb. d. Entwicklungsgesch. — Jacobaeus, Ein Fall von hypertrophischer tuberöser Sklerose mit multiplen Nierengeschwülsten kombiniert. Nordiskt Medicinskt Arkiv 1903, Afdl.II, H. 1. — Neurath, Die tuberöse (hypertrophische) Hirnsklerose. Ergebn. d. allg. Path. u. path. Anat. 1908. — Pellizzi, Studii clinici ed anatomo-patologici sull Idiozia, zitiert nach Geitlin und Vogt. — Perusini, Über einen Fall von Sclerosis tuberosa hypertrophica. Mschr. f. Psych. u. Neurol. Bd. XVII, 1905. — Pollák, Kongenitale, multiple Herdsklerose des Zentralnervensystems, partieller Balkenmangel. Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh. Bd. XII. — Ranke, Beitr. zur Kenntnis der normalen u. pathol. Hirnrindenbildung. Zieglers Beitr. Bd. 47. — Ribbert, Geschwulstlehre, 1904. — Sailer, zitiert nach Geitlin. — v. Scarpatetti, Zwei Fälle frühzeitiger Erkrankung des Zentralnervensystems. Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh. Bd. XXX. — Stertz, Ein Beitrag zur Kenntnis der multiplen kongenitalen Gliomatose des Gehirns. Zieglers Beitr. Bd. 37. — Stroebe, Über Entstehung und Bau der Gehirngliome. Zieglers Beitr. Bd. 18. — Virchow, Die bösartigen Geschwülste. — Vogt, Zur Pathologie u. path. Anatomie der verschiedenen Idiotieformen. II.: Tuberöse Sklerose. Mschr. f. Psych. u. Nervenkrankh. Bd. XXIV, 1908. — Wilms, Die Mischgeschwülste. H. 1, 1899. — Ziegler, Lehrb. d. path. Anat.

Lebenslauf.

Ich, Joseph Kirpicznik, Sohn des Kaufmanns S. Kirpicznik, bin am 5. Oktober 1884 zu Berlin geboren. Den ersten Unterricht erhielt ich auf der Gemeindeschule in Berlin. Mit 11 Jahren besuchte ich das Luisenstädtische Realgymnasium, von Tertia an das Köllnische Gymnasium hierselbst, das ich Ostern 1904 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Sodann wurde ich an der medizinischen Fakultät der Universität Berlin immatrikuliert, woselbst ich Michaelis 1906 die ärztliche Vorprüfung, am 28. Mai 1909 die ärztliche Staatsprüfung bestand.

Während meiner Studienzeit nahm ich an den Vorlesungen, praktischen Kursen und Kliniken folgender Herren Professoren und Privatdozenten teil:

Beitzke, Bockenheimer, Borchardt, Bumm, Claisen, Engelmannn, Förster, Fraenkel, Grabower, Heffter, Herter, Hertwig, Heubner, Hildebrand, Kaisering, Klapp, Kraus, Krömer, Landau, Landolt, Langstein, Lesser, v. Leyden, Liebreich, Michaelis, v. Michel, Olshausen, J. Orth, Passow, Pels-Leusden, Richter, Rosin, Rubner, Salkowski, F. E. Schulze, Silex, Stachelin, F. Straßmann, P. Straßmann, H. Virchow, Waldeyer, E. Warburg, Ziehen.

Allen diesen meinen hochverehrten Lehrern spreche ich meinen ergebensten Dank aus.